

Nikolai Huttunen

SGLT2-estäjien vaikutus verenpaineeseen tyypin 2 diabeetikoilla.

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2020

Nikolai Huttunen

SGLT2-estäjien vaikutus verenpaineeseen tyypin 2 diabeetikoilla.

Kliininen laitos, Sisätautioppi

Kevätlukukausi 2020

Vastuuhenkilöt: dosentti Pia Salo ja dosentti Teemu Niiranen

Tämän kirjallisuuskatsauksen aiheena on tyypin 2 diabeetikoiden kohonnut verenpaine ja SGLT2-estäjien vaikutus tähän. Työn tarkoituksena on koota yhteen useiden tutkimusten tuloksia liittyen SGLT2-estäjien verenpainevaikutuksiin. Tarkoituksena on tarkastella lyhyesti myös muita näihin verenpainemuutoksiin mahdollisesti vaikuttaneita tekijöitä kuten muu samanaikainen verenpainelääkitys, verenpaineen lähtötaso sekä ikä.

Katsaukseen valikoidut tutkimukset ovat haettu Pubmedista 22.8.2019. Katsaukseen valikoitui tutkimuksia, joissa tutkittavat olivat tyypin 2 diabeetikoita, lääkineenä käytettiin joko dapagliflatsiinia, empagliflatsiinia, ertugliflatsiinia tai kanagliflatsiinia, ja joissa verenpaineen muutoksen seuraaminen oli joko ensi- tai toissijaisena tarkastelun kohteena.

Tutkimuksissa todettiin yksimielisesti SGLT2-estäjien laskeneen systolista verenpainetta tilastollisesti merkittävästi verrattuna placeboon. Diastolisen verenpaineen osalta tuloksissa oli hajontaa, mutta pääosin tässäkin tapahtui vähintään lievää laskua placeboon verrattuna. Dapagliflatsiinin verenpainetta alentava teho oli yhdessä tutkimuksessa (Lambers Heerspink ym. 2013) jopa verrattavissa hydroklooritiatsidin tehoon. Tutkittavien muiden ominaisuuksien ja lääkitysten vaikutuksesta verenpaineen laskun suuruuteen ei ollut yksimielistä näkemystä. Kuitenkin huomion arvoista on, että samanaikainen muu verenpainelääkitys ei näyttäisi vaikuttavan SGLT2-estäjien tehoon verenpaineen laskussa.

Koska diabeetikoilla esiintyy yleisesti muuta väestöä enemmän sydän- ja verisuonitauteja, voisivat SGLT2-estäjät samanaikaisten glukoosiaineenvaihdunta- ja verenpainevaikutustensa vuoksi olla tulevaisuudessa varteenotettava vaihtoehto diabeetikon kohonneen verenpaineen hoidossa.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	2
2 KOHONNUT VERENPAINEN	3
2.1 Määritelmä	3
2.2 Epidemiologiaa	3
2.3 Haittavaikutuksia	4
3 TYYPIN 2 DIABETES	5
3.1 Määritelmä	5
3.2 Epidemiologiaa	6
3.3 Sydän- ja verisuonihaitat	6
4 SGLT2-ESTÄJÄT	7
4.1 SGLT2-estäjien vaikutusmekanismi	7
4.2 SGLT2-estäjien selektiivisyys SGLT-kuljettajaproteiineihin	7
5 SGLT2-ESTÄJIEN VERENPAINENVAIKUTUS	7
5.1 Tutkimustulokset	7
5.2 Yhteenvetoa tutkimuksista	21
6 POHDINTAA	24
LÄHTEET	24

1 JOHDANTO

Kohonnut verenpaine ja tyypin 2 diabetes ovat sekä suomalaisessa väestössä että maailmanlaajuisesti erittäin yleisiä. FinTerveys 2017 -tutkimuksen mukaan suomalaisessa väestössä kohonnut verenpaine, eli verenpaine $>140/90$ mmHg oli yli 30-vuotiaista miehistä 45 %:lla ja naisista 37 %:lla. Saman tutkimuksen mukaan suomalaisista diabetesta sairastaa arviolta 429 000, joista noin 80 % sairastaa tyypin 2 diabetesta. Tämän arvion mukaan suomalaisväestössä diabetesta sairastaisi siis yli 30-vuotiaista miehistä 15 % ja naisista 10 %. Maailmanlaajuisesti on arvioitu, että vuonna 2015 verenpaineen esiintyvyys aikuisväestössä olisi ollut välillä 30–45% (Williams ym. 2018). Maailmanlaajuisesti 20–79-vuotiaita diabeetikoita arvioitiin vuonna 2017 olleen 425 miljoonaa ja määrän odotetaan nousevan 629 miljoonaan vuoteen 2045 mennessä (Diabetes facts & figures. IDF. www.idf.org). Koska sekä kohonnut verenpaine että diabetes ovat merkittäviä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä, on näiden molempien tehokas hoitaminen oleellista kansanterveydelliselläkin tasolla.

SGLT2-estäjät ovat tyypin 2 diabeteksen hoidossa käytettävä lääkeaineryhmä. Näiden lääkkeiden vaikutus perustuu lääkeaineen kykyyn estää glukoosin takaisinimeytymistä virtsasta salpaamalla SGLT2-kuljettajaproteiinia munuaistiehyen proksimaalipäässä. Koska ko. kuljetusproteiini siirtää glukoosin lisäksi natriumia suhteessa 1:1, estyy salpauksen yhteydessä myös natriumin takaisinotto. (Savontaus, 2018) SGLT2-estäjien on myös lukuisissa tutkimuksissa todettu laskevan verenpainetta. Syy tälle vaikutukselle on kuitenkin vielä jokseenkin epäselvä (Briasoulis ym. 2018).

Tässä katsauksessa tarkastelen eri tutkimuksissa todettua SGLT2-estäjien verenpainevaikutuksen suuruutta tyypin 2 diabeetikoilla. Samalla tarkastelun kohteena on myös suppeammin se, miten muun muassa verenpaineen lähtötaso, muu samanaikainen diabetes- / verenpainelääkitys tai ikä vaikuttavat SGLT2-estäjien aiheuttamaan verenpaineen muutokseen. Tarkastelun kohteena olevat SGLT2-estäjät ovat dapagliflatsiini, empagliflatsiini ja kanagliflatsiini.

2 KOHONNUT VERENPAINE

2.1 Määritelmä

Verenpaineen normaaliarvoiksi katsotaan Käypä hoito -suosituksen mukaan $< 130/85$ mmHg, optimaaliseksi tasoksi taas $< 120/80$ mmHg. Kohonneen verenpaineen eli hypertension rajaksi katsotaan systolisen verenpaineen osalta 140 mmHg tai diastolisen verenpaineen osalta 90 mmHg. (Kohonnut verenpaine: Käypä hoito -suositus. www.kaypahoito.fi) Toisaalta uusin amerikkalainen suositus vuodelta 2017 luokittelee eurooppalaisesta suosituksesta poiketen kohonneeksi verenpaineeksi jo arvot $\geq 130/80$ mmHg. Uuden luokittelun perusteena on sydän- ja verisuonitautien riskin lisääntyminen jo arvoilla, jotka aiemmin on katsottu tyydyttäväksi normaalitasoksi (Whelton ym. 2017). Lisäksi diabeetikoilla ja munuaistautia sairastavilla verenpaineen tavoitetaso on alhaisempi, $< 140/80$ mmHg diabeetikoilla ja $< 130/80$ mmHg, mikäli potilaalla on munuaistautiin liittyvää albuminuriaa (Nikkilä, 2018).

TAULUKKO 1. VERENPAINEEN RAJA-ARVOT SUOMESSA.

Verenpaineen raja-arvot	
Optimaalinen	$< 120/80$ mmHg
Normaali	$< 130/85$ mmHg
Kohonnut	systolinen ≥ 140 mmHg tai diastolinen ≥ 90 mmHg

2.2 Epidemiologiaa

Kohonnut verenpaine on sekä suomalaisessa väestössä että maailmanlaajuisesti merkittävä terveysriski. FinTerveys 2017 -tutkimuksen mukaan suomalaisessa väestössä kohonnut verenpaine, eli verenpaine $> 140/90$ mmHg oli yli 30-vuotiaista miehistä 45 %:lla ja naisista 37 %:lla. Verenpaineen keskiarvot yli 30-vuotiailla miehillä olivat 137/81 mmHg, naisilla taas 133/78 mmHg. Vastaavasti pelkästään työikäisiä 30–64-vuotiaita tarkasteltaessa kohonneen

verenpaineen raja ylittyi miehistä 40 %:lla ja naisista 26 %:lla. Keskiarvot tässä ikäryhmässä olivat miehillä 133/83 mmHg ja naisilla 127/79 mmHg. Tutkittavien määrä otoksessa oli 10 007 henkilöä. (Laatikainen ym. 2018) Vuonna 2015 on arvioitu, että maailmanlaajuisesti kohonneen verenpaineen esiintyvyys aikuisväestössä olisi yleisesti välillä 30–45 %, ikävakioituna ilmaantuvuus olisi arvion mukaan miehillä 24 % ja naisilla 20 % (Williams ym. 2018).

TAULUKKO 2. SUOMALAISTEN VERENPAINEEN KESKIARVOT.

Keskiarvo	Yli 30- vuotiaat	30 - 64 - vuotiaat
Miehet	137/81 mmHg	133/83 mmHg
Naiset	133/78 mmHg	127/79 mmHg

TAULUKKO 3. KOHONNEEN VERENPAINEEN OSUUS.

FinTerveys 2017 - kohonnut	Yli 30- vuotiaat	30 - 64 - vuotiaat
Miehet	45 %	40 %
Naiset	37 %	26 %

2.3 Haittavaikutuksia

Kohonnut verenpaine on merkittävä riskitekijä ateroskleroosin syntymiselle. Tämä lisää riskiä erityisesti sepelvaltimo- ja aivoverisuonitautien kehittymiselle ja täten lisää merkittävästi riskiä sydän- ja aivoinfarktille. Kohonneesta verenpaineesta johtuva verenkierron lisääntynyt vastus lisää sydämen työmäärää, mikä taas lisää riskiä vasemman kammion hypertrofian kehittymiselle. Pitkällä aikavälillä lisääntyy myös sydämen vajaatoiminnan riski. Lisäksi kohonnut verenpaine toimii riskitekijänä mm. aortan dissekaatiolle, aneurysmien kehittymiselle sekä nefroskleroosille. (Kantola ja Niiranen, 2016) Kohonnut verenpaine lisää erityisesti ateroskleroosin sekä myös muiden sydän- ja verisuonitautien riskiä, mikäli henkilöllä on lisäksi mm. diabetes, kohonnut plasman LDL-pitoisuus, alentunut plasman HDL-pitoisuus tai jos potilas tupakoi (Kovanen ja Pentikäinen, 2016). Lewington ym. (2002) tekemässä meta-analyysissä todettiin, että 40–69-vuotiailla aikuisilla 115/75 mmHg ylittävissä verenpaine-arvoissa jokainen 20 mmHg lisäys systoliseen tai 10 mmHg lisäys diastoliseen verenpaineeseen nosti kuolleisuutta yli kaksinkertaiseksi. Kynnysarvoa tälle vaikutukselle ei todettu ja vaikutus kuolleisuuteen todettiin kasvavan em. tavalla vähintään arvosta 115/75 mmHg lähtien.

Edellä mainitut asiat ovat suomalaisväestöä tarkasteltaessa merkittäviä, sillä vuonna 2017 verenkierroelinten sairaudet aiheuttivat 36 % kaikista suomalaisten kuolemista. Näistä yleisimpänä sepelvaltimotauti aiheutti 20 % kaikista kuolemista. (Kuolemansyyt 2017. Tilastokeskus. www.stat.fi) Maailmanlaajuisesti vuonna 2016 sepelvaltimotauti yksinään aiheutti kaikista kuolemista n. 17 % ja yhteensä sepelvaltimotauti ja aivohalvaus aiheuttivat yhteensä n. 27 % kaikista kuolemista. Nämä kaksi olivat maailmanlaajuisesti kaikista kuolinsyistä yleisimmät. (The top 10 causes of death. WHO. www.who.int)

3 TYYPIN 2 DIABETES

3.1 Määritelmä

Diabetes mellitus yleisenä käsitteenä kattaa joukon tiloja, joiden yhteisenä tekijänä on plasman kohonnut glukoosipitoisuus. Kohonnut glukoosipitoisuus voi johtua joko insuliinin tuotannon puutteesta, insuliiniresistenssistä tai yhtäaikaisesti molemmista tekijöistä. (Niskanen ja Ilanne-Parikka, 2019) Diabeteksen diagnostisina kriteereinä pidetään oireettomalla kahdesti mitattuna paastoglukoosin arvoa ≥ 7.0 mmol/l tai 2 tunnin sokerirasituksen jälkeen arvoa ≥ 11.1 mmol/l, oireellisella riittää satunnaisen kertamittauksen arvo > 11 mmol/l. Myöskin pitkäaikaisemmin glukoositasoa heijastava plasman HbA1c-arvo ≥ 48 mmol/mol riittää WHO:n mukaan diabeteksen diagnoosiin, vaikkakaan HbA1c:n arvo < 48 mmol/mol ei poissulje diabetesta. (Yki-Järvinen ja Tuomi, 2018) Tyypin 2 diabeteksella tarkoitetaan sekä insuliiniresistenssistä että insuliinin erityksen heikentymisestä johtuvaa tilaa. Insuliinin vaikutus on heikentynyt pääosin maksassa, lihaksissa ja rasvasoluissa ja resistenssiä selittää paljolti rasvan kerääntyminen maksaan ja lihaksiin. Toisaalta osalla tyypin 2 diabeetikoista resistenssi on huomattavasti vähäisemmässä roolissa ja taudin kehittyminen johtuu geneettisesti aiheutuvasta insuliinin erityksen riittämättömyydestä. (Niskanen, 2019) Tyypin 2 diabetes ei siis ole vain yksi tietty sairaus vaan jokseenkin moninainen sairausryhmä. Tämän vuoksi siltä myös puuttuu selkeä

KUVA 1. DIABETEKSEN KRITEERIT.

Diabeteksen kriteerit
Paastoglukoosi kahdesti ≥ 7.0 mmol/l
2h sokerirasituksessa gluk ≥ 11.1 mmol/l
Oireisella satunnaisarvo gluk > 11.0 mmol/l
HbA1c ≥ 48 mmol/mol

diagnostinen kriteeristö. Tiedetään, että sen kehittämisessä ovat olennaisessa osassa perinnöllinen alttius sekä ympäristötekijät ja elintavat. Sairastuvuuden riskiin vaikuttavia tekijöitä, joihin voidaan elintavoilla vaikuttaa, ovat erityisesti ylipaino, vähäinen liikunta, kovien rasvojen runsas sekä pehmeiden rasvojen vähäinen käyttäminen. (Tyypin 2 diabetes: Käypä hoito -suositus. www.kaypahoito.fi)

3.2 Epidemiologiaa

FinTerveys 2017 -tutkimuksen mukaan suomalaisista diabetesta sairastaa arviolta 429 000, joista noin 80 % sairastaa tyypin 2 diabetesta. Tämän arvion mukaan suomalaisväestössä diabetesta sairastaisi siis yli 30-vuotiaista miehistä 15 % ja naisista 10 %. (Lindström ym. 2018) Maailmanlaajuisesti on arvioitu, että vuonna 2014 diabetesta sairasti 422 miljoonaa ihmistä, joista valtaosa on tyypin 2 diabeetikkoja (Diabetes. WHO. www.who.int). Maailmanlaajuisesti 20–79-vuotiaita diabeetikoita arvioitiin vuonna 2017 olleen 425 miljoonaa. Arvion mukaan määrä nousisi vuoteen 2045 mennessä 629 miljoonaan. (Diabetes facts & figures. IDF. www.idf.org)

3.3 Sydän- ja verisuonihaitat

Diabetes lisää voimakkaasti sydän- ja verisuonitautien riskiä. Yleiset sydän- ja verisuonitautien riskitekijät lisäävät pääasiallisesti myös diabeetikoiden tautiriskiä, mutta haitalliset vaikutukset ovat voimakkaampia kuin muulla väestöllä (Niskanen ja Ilanne-Parikka, 2019). Diabeetikkojen riski sepelvaltimotaudin kehittymiselle ja sydäninfarktin saamiselle on noin kolminkertainen verrattuna muuhun väestöön. Tämä selittyy ainakin osittain heikentyneen insuliiniherkkyyden aiheuttamasta valtimoiden endoteelin toimintahäiriöstä ja inflammaatiosta. Lisääntynyt rasvahappopitoisuus veressä taas vaikuttaa endoteelin typpioksidituotantoon vähentävästi ja valtimoiden keskikerroksen paksuuntumiseen. Lisäksi diabeetikoilla esiintyvä lisääntynyt veren hyytymistäipumus edesauttaa sepelvaltimoon mahdollisesti kehittyvän täydellisen tukoksen syntymistä. (Rönnemaa ja Lautamäki, 2019) Kohonnutta verenpainetta, joka taas vaikuttaa sydän- ja verisuonitautien kehittymiseen, on todettu esiintyvän tyypin 2 diabeetikoilla jopa yli 50

%:lla. Tähän liittyy keskeisenä tekijänä sekä ylipaino että insuliiniresistenssi. (Rönnemaa ja Niskanen, 2019)

4 SGLT2-ESTÄJÄT

4.1 SGLT2-estäjien vaikutusmekanismi

SGLT2-estäjät (natriumin ja glukoosin kuljettajaproteiini 2:n estäjät, englanniksi sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors) eli gliflotsiinit ovat tyypin 2 diabeteksen hoidossa käytettävä lääkeryhmä. Niiden vaikutus perustuu lääkeaineen kykyyn estää glukoosin takaisinimeytymistä virtsasta munuaistiehyen proksimaalisessa päässä. Tavallisesti glukoosi erittyy alkuvirtsaan munuaiskeräessä plasman glukoosipitoisuuden noustessa riittävän korkeaksi ja sen takaisin imeytymisestä 90 % tapahtuu SGLT2-kuljettajaproteiinien kautta. Tällöin samanaikaisesti glukoosin kanssa kuljetetaan samansuuntaisesti myös natriumia suhteessa 1:1. Gliflotsiinit salpaavat spesifisti vain SGLT2:ta (Savontaus, 2018).

4.2 SGLT2-estäjien selektiivisyys SGLT-kuljettajaproteiineihin

Eri SGLT2-estäjät eroavat toisistaan siinä, kuinka selektiivisesti ne salpaavat SGLT2-kuljettajaproteiineja verrattuna SGLT1:een. Empagliflotsiini on selvästi selektiivisempi estämään SGLT2:ta verrattuna kana- ja dapagliflotsiiniin (Baker ym. 2017). Review-artikkelissaan Cinti ym. (2017) kokosivat eri SGLT2-estäjien selektiivisyytiedot useammasta tutkimuksesta. Tässä todettiin empagliflotsiinin sitoutumisen SGLT2-proteiiniin verrattuna SGLT1-proteiiniin olevan n. 2500-kertainen, ertugliflotsiinilla n. 2000-kertainen, dapagliflotsiinilla n. 1200-kertainen sekä kanagliflotsiinilla n. 250-kertainen.

5 SGLT2-ESTÄJIEN VERENPAINEVAIKUTUS

5.1 Tutkimustulokset

Useammassa tutkimuksessa on todettu SGLT2-estäjillä positiivista vaikutusta HbA1c-arvoon, painon laskuun sekä verenpaineeseen. Syy sille, miksi nämä lääkkeet laskevat verenpainetta on edelleen jokseenkin epäselvää. Vaikka glukoosin ja natriumin menetys virtsaan on ajateltu olevan merkittävin tekijä laskulle, nähdään lääkityksen vaikutuksia verenpaineeseen myös potilailla, joilla on pitkälle edennyt munuaisten vajaatoiminta (Briasoulis ym. 2018). Tässä työssä kiinnostuksen kohteena on, kuinka paljon SGLT2-estäjät laskivat verenpainetta eri tutkimuksissa. Näissä tutkittavat ryhmät erosivat toisistaan mm. lähtötason HbA1c:n, muun samanaikaisen diabetes- / verenpaineelääkityksen, iän tai etnisen taustan perusteella.

Wildingin ym. (2017) suorittamassa rekisteritutkimuksessa seurattiin dapagliflotsiinin vaikutusta HbA1c-arvoon, painoon sekä systoliseen verenpaineeseen. Tutkimuksessa 5858:n potilaan tiedot kerättiin isobritannialaisesta Clinical Practice Research Datalinkista ja tutkimukseen hyväksyttiin vain potilaat, joilla dapagliflotsiinin käyttö aloitettiin välillä 1.11.2012 – 31.12.2015, joiden seuranta oli jatkunut vähintään 6 kk samassa terveydenhuollon pisteessä ennen lääkityksen aloittamista ja joiden seuranta jatkui yli 3kk dapagliflotsiinin aloittamisesta. Alkutilanteessa on-label-potilaista (lääkkeen käyttö yleisesti hyväksytyn ohjeistuksen mukaisesti) 20.6 % oli insuliinihoitoisia (n= 850), 79.4 % muussa diabeteslääkehoidossa (n= 3271) ja 3.9 % ilman aiempaa diabeteslääkitystä (n= 159). Off-label-potilaita (lääkkeen käyttö yleisestä ohjeistuksesta poiketen) oli 1737 ja syitä off-label käytölle olivat ikä (< 18 tai ≥ 75 vuotta), eGFR-arvo < 60 ml/min / 1.73 m² tai samanaikainen hoito GLP-1R -agonistilla, pioglitatsonilla tai loop-diureetilla.

Tutkimuksessa todettiin verenpaineen laskua kaikissa alaryhmissä (taulukko 4). Suurin lasku tapahtui hoidon alkuvaiheessa mitattuna 3 kk:n ja 6 kk:n kohdalla, pitkäaikaisempi vaikutus oli selvästi heikompi. Tarkasteltaessa pelkästään on-label-potilaita todettiin systolisessa verenpaineessa suurin lasku 3 kk:een asti, mutta 2 vuoden kohdalla lasku oli selvästi tasoittunut. Koko tarkasteluryhmässä diastolisen verenpaineen lasku oli melko tasaista välillä 3–18 kk. 2 vuoden kohdalla vaikutus oli kuitenkin jo hieman heikentynyt. Tuloksissa todettiin siis suurin lasku verenpaineessa ensimmäisen 3 kk:n kohdalla, jonka jälkeen verenpaineen muutos tasaantui. Tutkijat pitävät toisaalta mahdollisena, että tasoittuminen laskussa saattaa ainakin osaltaan johtua potilaiden muun verenpaineelääkityksen keventämisestä verenpaineitasojen parantuessa, sillä potilaiden muuta lääkitystä ei seurattu

tutkimuksen aikana. Toisaalta myös munuaistoiminnan etenevän heikkenemisen ajateltiin voivan vaikuttaa havaittuun tasaantumiseen.

TAULUKKO 2. DAPAGLIFLOTSIININ VAIKUTUS VERENPAINEESEEN.

Aikapiste	Systolinen verenspaine (on-label potilaat, n= 4121)	Systolinen verenspaine (kaikki tutkittavat, n= 5858)	Diastolinen verenspaine (kaikki tutkittavat, n= 5858)
Alkuvaihe		134.1 mmHg (SD 14.6)	78.1 mmHg (SD 9.1)
3 kk	-4.8 mmHg	-4.8 mmHg (95 % CI - 5.5, -4.0)	-2.1 mmHg (95 % CI -2.6, -1.6)
6 kk	-3.6 mmHg	-3.6 mmHg (95 % CI - 4.3, -2.9)	-2.0 mmHg (95 % CI -2.5, -1.5)
12 kk	-3.1 mmHg	-2.6 mmHg (95 % CI - 3.2, -1.9)	-1.9 mmHg (95 % CI -2.4, -1.5)
18 kk	-2.5 mmHg	-3.1 mmHg (95 % CI - 4.0, -2.2)	-1.9 mmHg (95 % CI -2.5, -1.2)
24 kk	-2.4 mmHg	-2.6 mmHg (95 % CI - 3.9, -1.2)	-1.4 mmHg (95 % CI -2.4, -0.4)

Lambers Heerspink ym. (2013) suorittamassa tutkimuksessa mielenkiinnon kohteena oli erityisesti dapagliflotsiinista johtuvan natriumerityksen vaikutus diureesiin sekä tämän fysiologinen merkitys verenpaineen kannalta. Tutkimuksessa verrattiin dapagliflotsiinin ja hydroklooritiatsidin vaikutusta 24 h-verenpaineeseen 12 viikon ajan. Tutkimuksessa oli 18–70-vuotiaita osallistujia 75 kpl Kanadasta, Alankomaista ja USA:sta. Tutkittavat jaettiin lääkityksen mukaan saamaan joko placeboa (n= 25), dapagliflotsiinia 10 mg/vrk (n= 24) tai hydroklooritiatsidia 25 mg/vrk (n= 26). ACE-estäjiä ja ATR-salpaajia käyttävät jatkoivat lääkitystään tutkimuksen ajan, dapagliflotsiinia saaneessa ryhmässä näitä oli 16.

Verenpaineen muutosta seurattiin sekä 24 h-monitoroinnilla että vastaanotoilla mitatuilla verenpaine-arvoilla. 24 h-monitoroinnin tuloksia tarkasteltiin sekä absoluuttisena muutoksena että vakioituna verenpaineen lähtötason mukaisesti (taulukko 5).

Tutkimuksessa verenpaineen muutokset todettiin samanlaisiksi riippumatta samanaikaisesta ACE-estäjien tai ATR-salpaajien käytöstä. Vastaanotolla mitatuissa arvoissa todettiin eniten laskua dapagliflotsiinilla verrattuna hydroklooritiatsidiin tai placeboon. Dapagliflotsiinilla ei

kuitenkaan todettu olevan vaikutusta yön aikaiseen verenpaineeseen toisin kuin hydroklooritiatsidilla. Koska tutkimuksessa todettiin laskua sekä painossa, plasman volyymissa, että GFR:ssa hoitoviikon 12 kohdalla, viittaisi tutkimus verenpaineen laskun johtuvan mahdollisesti natriureettisesta/diureettisesta vaikutuksesta.

TAULUKKO 3. DAPAGLIFLOSIINI VS HYDROKLOORITIATSIDI, VAIKUTUS VERENPAINEESEEN.

Verenpaineen muutos 12 vko kohdalla	Dapagliflotsiini 10 mg/vrk (n= 24)	Hydroklooritiatsidi 25 mg/vrk (n= 26)	Placebo (n= 25)
24 h-monitorointi (systolinen)	-5.6 mmHg (95 % CI -10.3, -1.0)	-4.9 mmHg (95 % CI -8.8, -1.0)	-0.7 mmHg (95 % CI -4.3, +2.9)
24 h-monitorointi, vakioitu (systolinen)	-3.3 mmHg (95 % CI -6.8, +0.2)	-6.6 mmHg (95 % CI -9.9, -3.2)	-0.9 mmHg (95 % CI -4.2, +2.4)
RR vastaanotolla (systolinen/diastolinen)	-12.3/ -5.1 mmHg	-7.2/ -1.5 mmHg	-4.0/ -3.1 mmHg

Brown ym. (2017) tutkivat dapagliflotsiinin vaikutusta verensokeritasoon, painoon ja verenpaineeseen. Tutkimuksessa tarkasteltiin retrospektiivisesti 1520 kanadalaista potilasta, jotka olivat aloittaneet dapagliflotsiinin vuonna 2015. Tässä tutkimuksessa verenpaineen muutoksen seuraaminen oli toissijaisena mielenkiinnon kohteena ja verenpaineen muutosta tarkasteltiin aikavälillä 3–6 kk. Tutkittavista 1415 oli vielä tässä vaiheessa mukana tutkimuksessa. Tuloksissa todettiin laskua sekä systolisessa että diastolisessa verenpaineessa (taulukko 6). Tutkimuksessa havaittiin, että verenpaineen korkeampi lähtöarvo, suurempi painon pudotus, aikaisempi verenpainelääkityksen käyttämättömyys ja hypertension esiintymättömyys sukuanamneesissa olivat taustalla tehokkaammassa verenpaineen laskussa.

**TAULUKKO 4. DAPAGLIFLOTSIININ VAIKUTUS
VERENPAINEESEEN 3–6 KK:N KOHDALLA.**

Dapagliflotsiinia käyttäneet tutkittavat (n=1415)	Mitattu verenpaine	Verenpaineen muutos lähtötasoon
Systolinen verenpaine, alkutilanne	127.3 mmHg (\pm 13.3)	
Diastolinen verenpaine, alkutilanne	73.2 mmHg (\pm 8.7)	
Systolinen verenpaine, 3–6 kk	123.6 mmHg (\pm 13.2)	-3.7 mmHg (\pm 14.4)
Diastolinen verenpaine, 3–6 kk	71.8 mmHg (\pm 8.2)	-1.3 mmHg (\pm 9.2)

Pfeifer ym. (2017) analysoivat viittä placebokontrolloitua tutkimusta, joissa tarkasteltiin kanagliflotsiinin vaikutusta verenpaineeseen ja valtimoiden jäykkyyteen. Tutkimuksista neljää (Stenlöf ym. 2013; Lavallo-González ym. 2013; Wilding ym. 2013; Forst ym. 2014; Usiskin ym. 2014) käsiteltiin yhdistämällä tulokset analysointia varten ja tutkimuksissa potilailla oli ennestään käytössä joko metformiini, metformiini-sulfonyyliurea- tai metformiini-pioglitatsoni -yhdistelmä tai aiempaa diabeteslääkitystä ei ollut. Näissä tutkimuksissa yhteensä 2313 potilasta sai 26 viikon ajan kanagliflotsiinia joko 100 mg/vrk tai 300 mg/vrk ja verenpainetta seurattiin vastaanotolla mitatuilla arvoilla. Yksittäin tarkastellussa tutkimuksessa (ABPM-tutkimus) 169 tutkittavaa jaettiin lääkityksen mukaisesti vastaaviin ryhmiin ja verenpainetta seurattiin 24 h-rekisteröinnillä 6 viikon ajan (Townsend ym. 2016). Yhdistetyissä tutkimuksissa osa potilaista käytti aiempaa verenpainelääkitystä ja jatkoi tasaisella annoksella tutkimuksen ajan, kun taas ABPM-tutkimuksessa aiempi verenpainelääkitys oli yksi valintakriteereistä. Yhdistetyissä tutkimuksissa tarkasteltujen ryhmien verenpaineen lähtötasot sekä muutokset 26 viikon kohdalla ovat esitetty taulukossa 7. Tutkijat havaitsivat merkittävää laskua sekä systolisessa että diastolisessa verenpaineessa kummallakin kanagliflotsiinin annoksella verrattuna

placeboon (taulukko 7). ABPM-tutkimuksessa todetut verenpaineen lähtötasot sekä muutokset 24 h-seurannassa 6 viikon kohdalla ovat esitetty taulukossa 8. Myös tässä kohortissa tutkijat havaitsivat selvää laskua sekä systolisen että diastolisen verenpaineen osalta (taulukko 8).

TAULUKKO 5. KANAGLIFLOTSIINI, YHDISTETYT TUTKIMUKSET.

Yhdistetyt tutkimukset (n= 2313)	Kanagliflotsiini 100 mg/vrk (n= 833)	Kanagliflotsiini 300 mg/vrk (n= 834)	Placebo (n= 646)
Systolinen verenpaine, lähtötaso	128.0 mmHg (SD 12.8)	128.8 mmHg (SD 12.8)	128.5 mmHg (SD 13.2)
Diastolinen verenpaine, lähtötaso	77.5 mmHg (SD 8.0)	78.2 mmHg (SD 8.3)	77.9 mmHg (SD 8.3)
Systolisen verenpaineen muutos, 26 vko	-4.3 mmHg	-5.0 mmHg	-0.3 mmHg
Diastolisen verenpaineen muutos, 26 vko	-2.5 mmHg	-2.4 mmHg	-0.6 mmHg

TAULUKKO 6. KANAGLIFLOTSIINI, ABPM-TUTKIMUS.

ABPM-tutkimus (n= 169)	Kanagliflotsiini 100 mg/vrk (n= 57)	Kanagliflotsiini 300 mg/vrk (n= 56)	Placebo (n= 56)
Systolinen verenpaine, lähtötaso	138.5 mmHg (SD 11.1)	139.2 mmHg (SD 8.8)	137.7 mmHg (SD 8.6)
Diastolinen verenpaine, lähtötaso	82.4 mmHg (SD 7.7)	83.0 mmHg (SD 8.2)	82.7 mmHg (SD 8.6)
Systolisen verenpaineen muutos, 6 vko	-4.5 mmHg	-6.2 mmHg	-1.2 mmHg
Diastolisen verenpaineen muutos, 6vko	-2.2 mmHg	-3.2 mmHg	-0.3 mmHg

Weir ym. (2014) tarkastelivat kanagliflotsiinin vaikutusta verenpaineeseen sekä haittavaikutustapahtumien ilmaantumisesta liittyen osmoottiseen diureesiin ja vähentyneeseen intravaskulaariseen verivolyymiin. Tutkijat tarkastelivat samoja neljää placebokontrolloitua 3-vaiheen tutkimusta kuin ylemmässä analyysissä (Stenlöf ym. 2013; Lavallo-González ym. 2013; Wilding ym. 2013; Forst ym. 2014; Usiskin ym. 2014). Tässä tutkimuksessa huomioitiin kanagliflotsiinin laskeneen systolista verenpainetta molemmilla annoksilla paremmin henkilöillä, joilla lähtötaso oli ≥ 140 mmHg. Henkilöillä, joilla diastolinen verenpaine oli tutkimuksen alussa ≥ 90 mmHg, diastolinen verenpaine laski 300 mg/vrk kanagliflotsiinia saaneilla, mutta nousi lievästi 100 mg/vrk saaneilla verrattuna placeboon. Tutkimuksessa huomattiin siis merkittävää systolisen verenpaineen laskua kaikissa kanagliflotsiinilla hoidetuissa ryhmissä sekä vähäistä laskua diastolisessa verenpaineen tasossa (taulukko 7). Kanagliflotsiinin verenpainetta laskevaan vaikutukseen ei merkittävästi vaikuttanut se, käyttikö tutkittava samanaikaista verenpainelääkitystä vai ei.

Gavin ym. (2015) tarkastelivat kanagliflotsiinin tehon ja turvallisuuden eroa eri etnisten ryhmien välillä. Tarkastelu suoritettiin kokoamalla yllä mainittujen neljän placebokontrolloidun 3-vaiheen tutkimuksen (Stenlöf ym. 2013; Lavallo-González ym. 2013; Wilding ym. 2013; Forst ym. 2014) sekä kahden 18 viikkoa kattaneen placebokontrolloidun osatutkimuksen (Neal ym. 2013; Fulcher 2013; Rosenstock ym. 2013) tulokset.

Yhteismäärällisesti tutkittavia oli 4158. Näistä 75 % oli valkoisia (n= 3108), 13 % aasialaisia (n= 544), 4 % mustia / Afrikan amerikkalaisia (n= 165) ja 8 % muita etnisiä ryhmiä edustavia (n= 341). Systolisen verenpaineen muutokset olivat tutkimuksessa toissijaisena mielenkiinnon kohteena. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan placeboa (n= 1256), kanagliflotsiinia 100 mg/vrk (n= 1441) tai 300 mg/vrk (n= 1461). Tutkimustuloksia tarkasteltaessa havaittiin, että kaikissa etnisissä ryhmissä tapahtui merkittävää systolisen verenpaineen laskua kanagliflotsiinilla verrattuna placeboon (taulukko 9 ja taulukko 10). Tulokset on tutkimuksessa ilmoitettu prosentteina, mutta olen laskenut muutoksen lähtöarvosta myös mmHg-yksiköinä. Rajoitteena tulosten yleistettävyydessä oli tutkittavien epätasainen jakautuminen, sillä alkuperäisissä tutkimuksissa ei ollut tarkoituksena vertailla tehoa tämän ryhmäasetelman mukaisesti. Huomioitavaa on myös, että tutkimuksissa käytettiin kahta eri hoitoajan pituutta.

TAULUKKO 7. KANAGLIFLOTSIINI, VAIKUTUS VALKOISILLA JA MUSTILLA / AFRIKAN AMERIKKALAISILLA.

Verenpaineen muutos etnisen ryhmän mukaisesti, kanagliflotsiini VS placebo	Valkoiset, placebo (n= 923)	Valkoiset, kanagliflotsiini 100 mg/vrk (n= 1057)	Valkoiset, kanagliflotsiini 300 mg/vrk (n= 1081)	Mustat / Afrikan amerikkalaiset, placebo (n= 42)	Mustat / Afrikan amerikkalaiset, kanagliflotsiini 100 mg/vrk (n= 53)	Mustat / Afrikan amerikkalaiset, kanagliflotsiini 300 mg/vrk (n= 65)
Systolinen verenpaine, lähtötaso	134.1 mmHg	132.8 mmHg	133.6 mmHg	133.3 mmHg	127.2 mmHg	132.7 mmHg
Systolisen verenpaineen muutos	-1.7 % / -2.3 mmHg	-5.1 % / -6.8 mmHg	-6.2 % / -8.3 mmHg	-1.6 % / -2.1 mmHg	-4.4 % / -5.6 mmHg	-6.7 % / -8.9 mmHg
Systolisen verenpaineen muutos VS placebo		-3.4 % / -4.5 mmHg (95 % CI -4.5, -2.4)	-4.5 % / -6.0 mmHg (95 % CI -5.5, -3.5)		-2.8 % / -3.6 mmHg (95 % CI -7.9, -2.3)	-5.1 % / -6.8 mmHg (95 % CI -9.8, -0.4)

TAULUKKO 8. KANAGLIFLOTSIINI, VAIKUTUS AASIALAISILLA JA MUISSA ETNISISSÄ RYHMISSÄ.

Verenpaineen muutos etnisen ryhmän mukaisesti, kanagliflotsiini VS placebo	Aasialaiset, placebo (n= 171)	Aasialaiset, kanagliflotsiini 100 mg/vrk (n= 179)	Aasialaiset, kanagliflotsiini 300 mg/vrk (n= 183)	Muut, placebo (n= 94)	Muut, kanagliflotsiini 100 mg/vrk (n= 136)	Muut, kanagliflotsiini 300 mg/vrk (n= 108)
Systolinen verenpaine, lähtötaso	129.0 mmHg	129.6 mmHg	129.9 mmHg	130.8 mmHg	128.7 mmHg	128.6 mmHg
Systolisen verenpaineen muutos	-5.9 % / -7.6 mmHg	-9.1 % / -11.8 mmHg	-9.7 % / -12.6 mmHg	-0.7 % / -0.9 mmHg	-3.7 % / -4.8 mmHg	-6.0 % / -7.7 mmHg
Systolisen verenpaineen muutos VS placebo		-3.2 % / -4.1 mmHg (95 % CI - 5.7, -0.8)	-3.9 % / -5.1 mmHg (95 % CI - 6.3, -1.4)		-3.0 % / -3.9 mmHg (95 % CI -5.9, -0.0)	-5.3 % / -6.8 mmHg (95 % CI -8.3, -2.2)

Bode ym. (2014) tutkivat kanagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta 55–80-vuotiailla 104 viikon aikana. Tutkimuksessa ensisijaisena tarkastelun kohteena oli HbA1c:n muutos, toissijaisina kohteina HbA1c-tason lasku hyvän hoitotasapainon alueelle, muutos paastoglukoosiarvoissa, systolisessa verenpaineessa, painossa sekä rasva-arvoissa. Tutkimuksessa aloittaneista 716 tutkittavasta 632 suoritti 26 viikkoa kestävän perusseurannan ja 520 pidennetyn 104 viikon seurannan. Tutkittavat jaettiin alussa saamaan joko placeboa (n= 237), kanagliflotsiinia 100 mg/vrk (n= 241) tai 300 mg/vrk (n= 236). Viikon 104 kohdalla tarkastelluissa tuloksissa (tarkastelussa kaikkien osallistujien viimeisimmät arvot) todettiin merkittävää systolisen verenpaineen laskua vielä pidennetylläkin tutkimusajalla verrattuna placeboon. Lisäksi verenpaineen laskua todettiin myös diastolisen verenpaineen osalta (taulukko 11).

TAULUKKO 9. KANAGLIFLOTSIINI, VERENPAINEVAIKUTUKSET 55–80-VUOTIAILLA.

Verenpaineen muutokset, vko 104	Kanagliflotsiini 100 mg/vrk (n= 241)	Kanagliflotsiini 100 mg/vrk VS placebo	Kanagliflotsiini 300 mg/vrk (n= 236)	Kanagliflotsiini 300 mg/vrk VS placebo	Placebo (n= 237)
Systolinen verenpaine, lähtötaso	130.6 mmHg (± 13.2)		131.1 mmHg (± 14.6)		131.4 mmHg (± 12.2)
Diastolinen verenpaine, lähtötaso	75.6 mmHg (± 8.3)		75.4 mmHg (± 8.5)		76.0 mmHg (± 8.2)
Systolinen verenpaine, muutos (104 vko)	-1.2 mmHg (± 1.1)	-5.8 mmHg (95 % CI -8.0, -3.5)	-3.0 mmHg (± 1.1)	-7.5 mmHg (95 % CI -9.8, -5.2)	+4.5 mmHg (± 1.1)
Diastolinen verenpaine, muutos (104 vko)	-0.8 mmHg (± 0.6)	-1.5 mmHg (95 % CI -2.8, -0.2)	-1.8 mmHg (± 0.6)	-2.6 mmHg (95 % CI -3.9, -1.3)	+0.8 mmHg (± 0.6)

Johnson ym. (2017) tarkastelivat retrospektiivisesti Iowa Diabetes Endocrinology Centerissä aikavälillä 6/2013–6/2015 hoidettuja potilaita, joille oli aloitettu hoito kanagliflotsiinilla.

Tarkoituksena oli arvioida lääkkeen kliinisiä vaikutuksia HbA1c-arvoon, painoon sekä systoliseen että diastoliseen verenpaineeseen. Tehoa arvioitiin erikseen jakamalla tutkittavat iän mukaisesti alle 65-vuotiaisiin (n= 396) ja yli 65-vuotiaisiin (n= 66) sekä lähtötason HbA1c:n mukaisesti ryhmiin $\geq 7\%$ (n= 430), $\geq 8\%$ (n= 305) ja $\geq 9\%$ (n= 169).

Tutkimuksessa tarkasteltiin yhteensä 462 henkilöä, hoitoaika kanagliflotsiinilla oli keskimäärin 10.7 kuukautta ja tutkittavat määreet arvioitiin kahdella eri vastaanotolla keskimäärin 106 päivän ja 215 päivän kohdalla. Tuloksissa havaittiin, että systolisessa verenpaineessa tapahtui kaikissa ryhmissä merkittävää laskua. Verenpaineen muutosten todettiin olleen käytännössä samansuuruiset riippumatta lähtötason HbA1c-arvosta (taulukko 12). Ikä taas vaikutti tulokseen siten, että vanhemmissa ikäluokissa systolisen verenpaineen lasku oli suurempi kuin nuoremmissa (taulukko 13). Tutkijat mukaan huomion arvoista on vanhempien tutkittavien runsaampi samanaikainen verenpainelääkitys, mutta toisaalta aiemmassa Weir ym. (2014) suorittamassa tutkimuksessa on todettu verenpaineen muutoksen olevan yhtä suurta riippumatta samanaikaisesti käytössä olevasta verenpainelääkityksestä. Ongelmana tarkastelussa oli myös alle 65-vuotiaiden tutkittavien vähäinen määrä.

TAULUKKO 11. KANAGLIFLOTSIINI, VERENPAINEVAIKUTUS HbA1c:N MUKAAN.

Verenpaineen muutokset HbA1c-arvon mukaisesti	HbA1c \geq 7 % (n= 430)	HbA1c \geq 8 % (n=305)	HbA1c \geq 9 % (n= 169)
Systolinen verenpaine, lähtötaso	123.0 mmHg (SD 14.0)	123.5 mmHg (SD 14.1)	123.0 mmHg (SD 14.2)
Diastolinen verenpaine, lähtötaso	75.4 mmHg (SD 11.1)	76.1 mmHg (SD 11.3)	76.7 mmHg (SD 11.6)
Systolisen verenpaineen muutos, 106 pvä	-4.1 mmHg	-5.1 mmHg	-4.5 mmHg
Diastolisen verenpaineen muutos, 106 pvä	-1.9 mmHg	-2.3 mmHg	-2.0 mmHg
Systolisen verenpaineen muutos, 215 pvä	-3.5 mmHg	-4.6 mmHg	-3.2 mmHg
Diastolisen verenpaineen muutos, 215 pvä	-1.5 mmHg	-1.4 mmHg	-1.8 mmHg

TAULUKKO 10. KANAGLIFLOTSIINI, VERENPAINEVAIKUTUS IÄN MUKAAN.

Verenpaineen muutokset iän mukaisesti	< 65-vuotiaat (n= 396)	> 65-vuotiaat (n= 66)
Systolinen verenpaine, lähtötaso	122 mmHg (SD 13.5 mmHg)	128 mmHg (SD 15.6 mmHg)
Diastolinen verenpaine, lähtötaso	75.8 mmHg (SD 10.9 mmHg)	70.2 (SD 10.5 mmHg)
Systolisen verenpaineen muutos, 106 pvä	-2.9 mmHg	-10.5 mmHg
Diastolisen verenpaineen muutos, 106 pvä	-1.8 mmHg	-3.2 mmHg
Systolisen verenpaineen muutos, 215 pvä	-2.4 mmHg	-9.1 mmHg
Diastolisen verenpaineen muutos, 215 pvä	-1.7 mmHg	-0.5 mmHg

Rosenstock ym (2017) tutkivat ertugliflotsiinin vaikutusta verensokeritasapainoon, painoon, verenpaineeseen ja luun tiheyteen tyypin 2 diabeetikoilla. Tutkimuksessa oli mukana 621 potilasta eri maista. Tutkittavat olivat iältään 24–79-vuotiaita. Näistä 70 % käytti vähintään yhtä verenpaineläkettä tutkimuksen alussa. Tutkittavat jaettiin saamaan joko placeboa (n= 209), 5 mg/vrk ertugliflotsiinia (n= 207) tai 15 mg/vrk ertugliflotsiinia (n= 205). Tutkimusaika oli 26 viikkoa ja verenpainetason muutokset olivat toissijaisena mielenkiinnon kohteena. Verenpaineen lähtötasot sekä muutokset 26 viikon kohdalla ovat lueteltu sekä systolisen että diastolisen verenpaineen osalta taulukossa 14. Tutkimuksen mukaan sekä systolisessa että diastolisessa verenpaineessa oli merkittävää laskua verrattuna placeboon muutoksen ollessa verrannollinen annoksen suuruuteen.

TAULUKKO 12. ERTUGLIFLOTSIINI, VAIKUTUS VERENPAINEESEEN 26 VKO KOHDALLA

Verenpaineen muutokset, vko 26	Ertugliflotsiini 5 mg/vrk (n= 207)	Ertugliflotsiini 15 mg/vrk (n= 205)	Placebo (n= 209)
Systolinen verenpaine, lähtötaso	130.5 mmHg	130.2 mmHg	129.3 mmHg
Diastolinen verenpaine, lähtötaso	78.4 mmHg	78.1 mmHg	77.4 mmHg
Systolisen verenpaineen muutos, 26 vko	-4.4 mmHg	-5.2 mmHg	-0.7 mmHg
Diastolisen verenpaineen muutos, 26 vko	-2.2 mmHg	-1.6 mmHg	+0.2 mmHg

Chilton ym. (2015) analysoivat empagliflotsiinin vaikutusta verenpaineeseen, valtimoiden jäykentymiseen ja vaskulaariseen resistenssiin. Analyysi koski kahta kohorttia, joista ensimmäisessä 823 potilasta sai 12 viikon ajan empagliflotsiinia EMPA-REG BP™ - tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa verenpainetta mitattiin 24 h-monitoroinnilla ja verenpaineen lähtötaso oli systolisen verenpaineen osalta 130–159 mmHg ja diastolisen osalta 80–99 mmHg. Potilaat jaettiin saamaan joko placeboa, empagliflotsiinia 10 mg/vrk tai 25 mg/vrk. Muuta samanaikaista verenpaine- tai diabeteslääkitystä käyttäneet jatkoivat lääkitystään. Toisessa kohortissa 2477 potilasta sai 24 viikon ajan empagliflotsiinia. Toinen kohortti käsitti neljän osatutkimuksen tutkittavat (EMPA-REG MONO™, EMPA-REG MET™, EMPA-REG METSU™ ja EMPA-REG PIO™). Näiden tutkimusten välisenä erona oli potilaan käyttämä muu diabetelääkitys (joko empagliflotsiini monoterapiana, lisänä metformiiniin, metformiini-sulfonyyliureaan tai pioglitatsoniin) ja potilaat jaettiin saamaan joko placeboa, empagliflotsiinia 10 mg/vrk tai empagliflotsiinia 25 mg/vrk. Molemmissa kohorteissa eri empagliflotsiinin annosta saavien data oli yhdistetty tulkintaa varten. Tällöin ensimmäisessä kohortissa oli placeboa saaneita 271 ja empagliflotsiinia saaneita 552, toisessa kohortissa placeboa saaneita oli 825 ja empagliflotsiinia saaneita 1652. Data oli myös vakioitu aiemman verenpaine- ja diabeteslääkityksen suhteen. Sekä systolisen että diastolisen verenpaineen muutokset on esitetty oheisessa taulukossa, ensimmäisen kohortin osalta 12 viikon kohdalla ja toisen kohortin osalta 24 viikon kohdalla (taulukko 15). Molemmissa kohorteissa todettiin,

että empagliflotsiinin teho systolisen verenpaineen laskussa vahvistui iän myötä, kun taas diastolisen verenpaineen osalta teho laski. Toisessa kohortissa havaittiin myös selvä tehon vahvistuminen sen myötä, mitä korkeampi oli potilaan lähtötason verenpaine.

Ensimmäisessä kohortissa vastaava ero ei ollut yhtä selvä.

TAULUKKO 13. EMPAGLIFLOTSIINI, VERENPAINEVAIKUTUS 24 VKO KOHDALLA

Verenpaineen muutos: kohortti 1 vko 12 kohdalla, kohortti 2 vko 24 kohdalla	Kohortti 1, empagliflotsiini (n= 552)	Kohortti 2, empagliflotsiini (n= 1652)
Systolisen verenpaineen muutos VS placebo	-3.9 mmHg (95 % CI -5.0, -2.7)*	-3.6 mmHg (95 % CI -4.5, -2.7)**
Diastolisen verenpaineen muutos VS placebo	-1.5 mmHg (95 % CI -2.2, -0.8)*	-1.3 mmHg (95 % CI -1.9, -0.8)**
	* placebo (n= 271)	** placebo (n= 825)

Merker ym. (2015) tarkastelivat EMPA-REG MET™ tutkimuksen pidennystä EMPA-REG EXTENDED MET™. Tässä tarkoituksena oli arvioida empagliflotsiinin ja metformiinin yhteiskäytön turvallisuutta ja tehoa pidemmällä aikavälillä. Tutkittavat saivat metformiinin lisäksi joko placeboa, empagliflotsiinia 10 mg/vrk tai 25 mg/vrk. Tässä jatkotutkimuksessa alkuperäisen tutkimuksen kohteet saivat halutessaan jatkaa pidennetylle tutkimusajalle, mikäli alkuperäisen 24 viikon aikana ei ollut ilmennyt uusia vasta-aiheita. Tutkimusta jatkettiin samalla hoidolla ilman uutta ryhmäjako viikkoon 76 asti. Tutkimuksessa ei ollut varsinaista ensisijaisesti tarkasteltavaa päätetapahtumaa, mutta tarkasteltavia määreitä olivat muutokset HbA1c:ssa, paastoglukoositasoissa, painossa, systolisessa ja diastolisessa verenpainetasossa sekä kertamäärät, joissa verensokeriin jouduttiin puuttumaan lääkkeellisesti.

Verenpaineen lähtötasot sekä muutokset viikon 76 kohdalla on esitetty taulukossa 16.

Vaikka tuloksissa sekä systolisessa että diastolisessa verenpaineessa tapahtui selvää laskua empagliflotsiinilla, tutkijoiden suorittamassa herkkyyssanalyysissä todettiin kuitenkin vain systolisen verenpaineen muutokset molemmilla empagliflotsiini-annoksilla tilastollisesti

merkittäviksi placeboon verrattuna. Diastolisen verenpaineen laskun ei todettu olevan tilastollisesti merkittävää verrattuna placeboon.

TAULUKKO 14. EMPAGLIFLOTSIINI, EMPA-REG EXTENDED MET™-TUTKIMUS

Verenpaineen muutokset, 76 vko	Placebo (n= 207)	Empagliflotsiini 10 mg/vrk (n= 217)	Empagliflotsiini 25 mg/vrk (n= 213)
Systolinen verenpaine, lähtötaso	128.6 mmHg (SD 14.7)	129.6 mmHg (SD 14.1)	130.0 mmHg (SD 15.1)
Diastolinen verenpaine, lähtötaso	78.1 mmHg (SD 7.9)	79.6 mmHg (SD 8.0)	78.4 mmHg (SD 8.4)
Systolinen verenpaine viikolla 76 ja muutos	128.6 mmHg, -0.8 mmHg	124.1 mmHg, -5.2 mmHg	124.8 mmHg, -4.5 mmHg
Systolisen verenpaineen muutos VS placebo		-4.4 mmHg (95 % CI -6.6, -2.3)	-3.7 mmHg (95 % CI -5.9, -1.5)
Diastolinen verenpaine viikolla 76 ja muutos	78.2 mmHg, -0.5 mmHg	76.2 mmHg, -2.5 mmHg	76.8 mmHg, -1.9 mmHg
Diastolisen verenpaineen muutos VS placebo		-2.0 mmHg (95 % CI -3.4, -0.5)	-1.4 mmHg (95 % CI -2.8, 0.1)

Baker ym. (2017) tarkastelivat systemaattisessa katsauksessaan ja meta-analyysissään SGLT2-estäjien vaikutusta 24 h-rekisteröityyn ambulatoriseen verenpaineeseen. Analyysissa tarkasteltiin kaikkia ennen 17.9.2016 ilmestyneitä 24 h-verenpaineeseen liittyneitä tutkimuksia. Tutkimusten tuli olla randomisoituja, kaksoissokkoutettuja ja placebokontrolloituja. Meta-analyysiin valikoitui 6 kliinistä study-tutkimusta. Näistä kolme tutkimusta (Lambers Heerspink ym. 2013; Weber ym. 2016; Weber ym. 2016) käsitteli dapagliflotsiinia 12 viikon tutkimusajalta (n=952), yksi tutkimus (Tikkanen ym. 2015) empagliflotsiinia 12 viikon tutkimusajalta (n=823), yksi tutkimus (Townsend ym. 2016) kanagliflotsiinia 6 viikon tutkimusajalta (n=169) ja yksi tutkimus (Amin ym. 2015) ertugliflotsiinia 4 viikon tutkimusajalta (n=154).

Kaikkien kuuden tutkimusten tuloksia tarkasteltaessa havaittiin SGLT2-estäjien laskeneen tilastollisesti merkittävästi systolista verenpainetta placeboon verrattuna. Näistä tutkimuksista viidessä tarkasteltiin vielä erikseen sekä päivän että yön aikaista systolista verenpainetta ja molemmissa ajanjaksoissa havaittiin tilastollisesti merkittävää verenpaineen laskua verrattuna placeboon (taulukko 17). Tutkimuksista neljässä havainnoitiin diastolisen verenpaineen muutoksia ja tässä havaittiin tilastollisesti merkittävää laskua placeboon verrattuna. Näistä tutkimuksista kolmessa tarkasteltiin vielä erikseen sekä päivän että yön aikaista diastolista verenpainetta ja molemmissa ajanjaksoissa havaittiin tilastollisesti merkittävää verenpaineen laskua verrattuna placeboon (taulukko 18). Johtopäätöksenä tutkijat totesivat, että 24 h-seurannan systolisen ja diastolisen verenpaineen muutokset eivät olleet merkittävästi liitoksissa verenpaineen lähtötasoon eivätkä painon muutokseen. SGLT2-estäjien havaittiin laskevan merkittävästi sekä systolista että diastolista verenpainetta. Verenpaineen laskua havaittiin erityisesti päivän aikaisissa arvoissa, mutta myös yön aikaisissa arvoissa pienemmässä mittakaavassa. Tutkimuksessa ei myöskään havaittu eri lääkeaineiden välillä tilastollisesti merkittävää eroa systolisen verenpaineen laskussa, diastolisen verenpaineen osalta ero oli tilastollisesti merkittävä.

TAULUKKO 15. META-ANALYYSI, SGLT2-ESTÄJIEN VAIKUTUS SYSTOLISEEN VERENPAINEESEEN.

Vaikutus systoliseen verenpaineeseen, lääkeaine VS placebo	Dapagliflotsiini 10 mg/vrk	Empagliflotsiini 10 mg/vrk ja 25 mg/vrk	Ertugliflotsiini 1 mg/vrk, 5 mg/vrk ja 25 mg/vrk	Kanagliflotsiini 100 mg/vrk, 300 mg/vrk	SGLT2-estäjät yhteensä
Systolisen verenpaineen muutos, monitorointi kokonaisuutena	-3.73 mmHg (95 % CI -6.38, -1.07)	-3.70 mmHg (95 % CI -7.52, +0.11)	-3.65 mmHg (95 % CI -4.96, -2.34)	-4.65 mmHg (95 % CI -20.63, +11.33)	-3.76 mmHg (95 % CI -4.23, -2.34)
Systolisen verenpaineen muutos, päivän aikainen	-4.31 mmHg (95 % CI -31.17, +22.55)	-4.14 mmHg (95 % CI -8.71, +0.43)	-4.37 mmHg (95 % CI -6.00, -2.74)	-5.43 mmHg (95 % CI -20.03, +9.16)	-4.34 mmHg (95 % CI -5.09, -3.58)
Systolisen verenpaineen muutos, yön aikainen	-2.05 mmHg (95 % CI -7.58, +3.48)	-2.85 mmHg (95 % CI -4.44, -1.26)	-2.46 mmHg (95 % CI -4.04, -0.87)	-2.11 mmHg (95 % CI -18.94, +14.71)	-2.61 mmHg (95 % CI -3.08, -2.14)

TAULUKKO 16. META-ANALYYSI, SGLT2-ESTÄJIEN VAIKUTUS DIASTOLISEEN VERENPAINEESEEN.

Vaikutus diastoliseen verenpaineeseen, lääkeaine VS placebo	Dapagliflotsiini 10 mg/vrk	Empagliflotsiini 10 mg/vrk ja 25 mg/vrk	Ertugliflotsiini 1 mg/vrk, 5 mg/vrk ja 25 mg/vrk	Kanagliflotsiini 100 mg/vrk, 300 mg/vrk	SGLT2-estäjät yhteensä
Diastolisen verenpaineen muutos, monitorointi kokonaisuutena	-1.18 mmHg (95 % CI -9.75, +7.38)	-1.51 mmHg (95 % CI -2.91, -0.11)	-2.70 mmHg (95 % CI -3.69, -1.71)	-2.41 mmHg (95 % CI -9.30, +4.48)	-1.83 mmHg (95 % CI -2.35, -1.31)
Diastolisen verenpaineen muutos, päivän aikainen	Ei tietoa	-1.69 mmHg (95 % CI -3.60, +0.22)	-2.80 mmHg (95 % CI -3.30, -2.30)	-2.58 mmHg (95 % CI -7.90, +2.74)	-2.09 mmHg (95 % CI -2.63, -1.54)
Diastolisen verenpaineen muutos, yön aikainen	Ei tietoa	-1.14 mmHg (95 % CI -1.45, -0.82)	-2.49 mmHg (95 % CI -4.60, -0.38)	-1.54 mmHg (95 % CI -12.25, +9.17)	-1.49 mmHg (95 % CI -2.20, -0.78)

5.2 Yhteenvetoa tutkimuksista

Yllä käsitellyistä tutkimuksista voidaan kootusti havaita, että SGLT2-estäjillä tapahtui merkittävää laskua verrattuna placeboon erityisesti systolisessa verenpaineessa. Diastolisen verenpaineen osalta tuloksissa oli hajontaa, mutta pääosin tässäkin tapahtui vähintään lievää laskua. Verenpaineen muutokset on esitetty oheisissa taulukoissa jaoteltuina lääkeaineiden mukaisesti. Taulukoissa on ilmoitettu tutkimusten viimeisimmät havainnoidut verenpaineen muutokset sekä missä aikapisteessä nämä on mitattu. Taulukoissa on ilmoitettu myös mahdollinen placebokontrollonin puuttuminen sekä onko verenpainetta seurattu vastaanotolla mitaten vai 24 h-monitoroinnilla. (taulukot 19, 20, 21, 22, 23)

Jonkinlaista hajontaa tapahtui vertailussa siinä, vaikuttaako verenpaineen lähtötaso merkittävästi verenpaineen laskuun. Kolmessa tutkimuksessa verenpaineen korkeamman lähtötason havaittiin olleen yhteydessä tehokkaampaan verenpaineen laskuun (Brown ym. 2017; Chilton ym. 2015; Weir ym. 2014), mutta Bakerin ym. (2017) meta-analyysissä verenpaineen lähtötason ei todettu vaikuttavan merkittävästi laskun suuruuteen. Kahden tutkimuksen mukaan muun samanaikaisen verenpainelääkityksen ei todettu vaikuttavan verenpaineen laskun suuruuteen (Lambers Heerspink ym. 2013; Weir ym. 2014). Kuitenkin Brownin ym. (2017) tutkimuksessa verenpainelääkityksen aiempi käyttämättömyys vertautui tehokkaampaan laskuun. Tämä tutkimus ei toisaalta ollut placebokontrolloitu. Iän suhteen sekä Chilton ym. (2015) että Johnson ym. (2017) havaitsivat korkeamman iän korreloivan tehokkaampaan systolisen ja heikompaan diastolisen verenpaineen laskuun.

SGLT2-estäjän verenpainetta laskevan tehon todettiin kahdessa tutkimuksessa säilyvän ainakin kaksi vuotta. Näissä tutkimuksissa todettiin suurimman verenpaineen laskun tapahtuneen hoidon ensimmäisten kuukausien aikana, mutta tehossa tapahtui jonkin verran heikkenemistä pidemmällä aikavälillä (Bode ym. 2015; Wilding ym. 2017).

TAULUKKO 17. YHTEENVETO DAPAGLIFLOTSIININ VERENPAINEVAIKUTUKSESTA.

Dapagliflotsiini ja verenpaineen muutos.	Brown ym. (2017). Tutkimusaika 3 - 6 kk. Vastaanotto. Ei placebokontrollia.	Lambers Heerspink ym. (2013). Tutkimusaika 12 vko. 24 h-monitorointi / vastaanotto.	Wilding ym. (2017). Tutkimusaika 24 kk. Vastaanotto. Ei placebokontrollia.
Systolisen verenpaineen muutos	-3.7 mmHg (\pm 14.4)	-3.3 mmHg (95 % CI - 6.8, +0.2)	-2.6 mmHg (95 % CI - 3.9, -1.2)
Diastolisen verenpaineen muutos	- 1.3 mmHg (\pm 9.2)	Ei tietoa	-1.4 mmHg (95 % CI - 2.4, -0.4)

TAULUKKO 18. YHTEENVETO EMPAGLIFLOTSIININ VERENPAINEVAIKUTUKSESTA.

Empagliflotsiini ja verenpaineen muutokset	Chilton ym. (2015). Tutkimusaika 12 vko (24 h-monitorointi / 24 vko (vastaanotto).	Merker ym. (2015). Tutkimusaika 76 vko. Vastaanotto.
Systolisen verenpaineen muutos	-3.9 mmHg (12 vko), -3.6 mmHg (24 vko)	-4.4 mmHg (10 mg/vrk), -3.7 mmHg (25 mg/vrk)
Diastolisen verenpaineen muutos	-1.5 mmHg (12 vko), -1.3 mmHg (24 vko)	-2.0 mmHg (10 mg/vrk), -1.4 mmHg (25 mg/vrk)

TAULUKKO 19. YHTEENVETO ERTUGLIFLOTSIININ VERENPAINEVAIKUTUKSESTA.

Ertugliflotsiini ja verenpaineen muutos	Rosenstock ym. (2018). Tutkimusaika 26 vko. Vastaanotto.
Systolisen verenpaineen muutos, 5 mg/vrk	-4.4 mmHg
Systolisen verenpaineen muutos, 15 mg/vrk	-5.2 mmHg
Diastolisen verenpaineen muutos, 5 mg/vrk	-2.2 mmHg
Diastolisen verenpaineen muutos, 15 mg/vrk	-1.6 mmHg

TAULUKKO 21. YHTEENVETO SGLT2-ESTÄJIEN VERENPAINEMUUTUKSISTA.

SGLT2-estäjät ja verensokerin muutokset, meta-analyysi. Baker ym. (2017). Tutkimusaika 4 - 12 vko. 24 h-monitorointi.	Dapagliflotsiini	Kanagliflotsiini	Empagliflotsiini	Ertugliflotsiini	Lääkeaineet yhteensä
Systolisen verensokerin muutos	-3.73 mmHg	-4.65 mmHg	-3.70 mmHg	-3.65 mmHg	-3.76 mmHg
Diastolisen verensokerin muutos	-1.18 mmHg	-2.41 mmHg	-1.51 mmHg	-2.70 mmHg	-1.83 mmHg

TAULUKKO 20. YHTEENVETO KANAGLIFLOTSIININ VERENPAINEMUUTUKSESTA.

Kanagliflotsiini ja verensokerin muutos	Bode ym. (2015). Tutkimusaika 104 vko. Vastaanotto.	Gavin ym. (2015). Tutkimusaika 18 - 26 vko. Vastaanotto.	Johnson ym. (2017). Tutkimusaika 215 vrk. Vastaanotto. Ei placebokontrollia.	Pfeifer ym. (2017). Tutkimusaika 6 vko (24 h-monitorointi) / 26 vko (vastaanotto).	Weir ym. (2014). Tutkimusaika 26 vko. Vastaanotto.
Systolisen verensokerin muutos, kanagliflotsiini 100 mg/vrk (Johnson ym. annokset yhdistetty)	-5.8 mmHg	-4.5 mmHg (valkoiset), -3.6 mmHg (mustat / Afrikan amerikkalaiset), -4.1 mmHg (aasialaiset), -3.9 mmHg (muut)	-3.5 mmHg (HbA1c ≥ 7 %), -4.6 mmHg (HbA1c ≥ 8 %), -3.2 mmHg (HbA1c ≥ 9 %)	-4.5 mmHg (6 vko) / -4.3 mmHg (26 vko)	-4.3 mmHg (sama kuin Pfeifer ym. 2017)
Systolisen verensokerin muutos, kanagliflotsiini 300 mg/vrk (Johnson ym. annokset yhdistetty)	-7.5 mmHg	-6.0 mmHg (valkoiset), -6.8 mmHg (mustat / Afrikan amerikkalaiset), -5.1 mmHg (aasialaiset), -6.8 mmHg (muut)	-2.4 mmHg (< 65 v), -9.1 mmHg (> 65 v)	-6.2 mmHg (6 vko) / -5.0 mmHg (26 vko)	-5.0 mmHg (sama kuin Pfeifer ym. 2017)
Diastolisen verensokerin muutos, kanagliflotsiini 100 mg/vrk (Johnson ym. annokset yhdistetty)	-1.5 mmHg	Ei tietoa	-1.5 mmHg (HbA1c ≥ 7 %), -1.4 mmHg (HbA1c ≥ 8 %), -1.8 mmHg (HbA1c ≥ 9 %)	-2.2 mmHg (6 vko) / -2.5 mmHg (26 vko)	-2.5 mmHg (sama kuin Pfeifer ym. 2017)
Diastolisen verensokerin muutos, kanagliflotsiini 300 mg/vrk (Johnson ym. annokset yhdistetty)	-2.6 mmHg	Ei tietoa	-1.7 mmHg (< 65 v), -0.5 mmHg (> 65 v)	-3.2 mmHg (6 vko) / -2.4 mmHg (26 vko)	-2.4 mmHg (sama kuin Pfeifer ym. 2017)

6 POHDINTAA

Koska sekä diabetes että kohonnut verenpaine altistavat merkittävästi sydän- ja verisuonitauksille, on näiden tehokas yhtäaikainen hoito oleellisen tärkeää. Kohonneen verenpaineen on todettu kiistatta olevan riskitekijä muun muassa sepelvaltimotaudin kehittymiselle ja etenemiselle. On kuitenkin esitetty, että pelkästään kohonneeseen verenpaineeseen puuttuminen vaikuttaisi hoidollisesti toivottua heikommin sepelvaltimotaudin kehittymiseen ja etenemiseen. Syynä tähän olisi mahdollisesti se, että ilman muihin sepelvaltimotaudin riskitekijöihin vaikuttamista pelkkä verenpaineen lasku olisi turhan tehotonta. Verenpaineelääkkeisiin saattaa myös liittyä haitallisia sivuvaikutuksia koskien glukoosi- ja lipidiaineenvaihduntaa, mikä myös osaltaan saattaa heikentää hoitotuloksia. (Aro, 2012) Täten SGLT2-estäjät voisivat samanaikaisten glukoosiaineenvaihdunta- ja verenpainevaikutustensa vuoksi olla hyödyksi erityisesti diabeetikoilla, joilla jo ennestään on yleisesti em. ongelmia. Huomioitavaa on myös, että Lambers Heerspinkin ym. (2013) tutkimuksessa dapagliflotsiinin teho verenpaineen laskussa oli jopa verrannollista hydroklooritiatsidin tehoon. Vaikkakin kyseisen tutkimuksen otoskoko oli melko suppea (n= 75), antaisi tämä tulos kuitenkin jonkin verran lisäarvoa SGLT2-estäjille verratessa näitä perinteisiin verenpaineelääkkeisiin. SGLT2-estäjät saattaisivatkin olla hyvä lisä erityisesti tilanteissa, joissa maksimaalisesta verenpaineelääkityksestä huolimatta diabeetikon verenpaineissa olisi parantamisen varaa ja SGLT2-estäjän lisääminen lääkeyhteykseen muutoin olisi mahdollista.

LÄHTEET

Amin NB, Wang X, Mitchell JR, Lee DS, Nucci G, Rusnak JM. Blood pressure lowering effect of the sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, ertugliflozin, assessed via ambulatory blood pressure monitoring in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17:805–808.

Aro A. Kohonnut verenpaine. Kirjassa: Ravitsemustiede. Duodecim 2014. Aro A, Mutanen M ja Uusitupa M (toim.) www.oppiportti.fi. Luettu 4.9.2019

Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on 24-hour ambulatory blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5).

Briasoulis A, Al Dhaybi O, Bakris GL. SGLT2 Inhibitors and Mechanisms of Hypertension. *Curr Cardiol Rep* (2018) 20: 1.

Bode B, Stenlöf K, Harris S, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(3):294-303.

Brown RE, Gupta N, Aronson R. Effect of dapagliflozin on glycemic control, weight, and blood pressure in patients with type 2 diabetes attending a specialist endocrinology practice in Canada: A retrospective cohort analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(11):685-691.

Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(12):1180-1193.

Cinti, Francesca & Moffa, Simona & Impronta, Flavia & Cefalo, Chiara & Sun, Vinsin & Sorice, Gian & Mezza, Teresa & Giaccari, Andrea. (2017). Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: Evidence to date. *Drug Design, Development and Therapy.* Volume 11. 2905-2919. 10.2147/DDDT.S114932.

Diabetes. World Health Organisation (WHO) 2018. Luettu 4.9.2019. Luettavissa:

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

Diabetes facts & figures. International Diabetes Federation (IDF) 2017. Luettu 5.9.2019.

Luettavissa: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>

Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, Yee J, Vijapurkar U, Meininger G, Stein P. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(5):467–477.

Fulcher G, Matthews D, Perkovic V, et al. Canagliflozin (CANA) in subjects with type 2 diabetes mellitus (T2DM) inadequately controlled on sulfonylurea (SU) monotherapy: a CANVAS substudy [abstract 1124-P]. *Diabetes* 2013;62(Suppl 1):A292

Gavin JR, Davies MJ, Davies M, Vijapurkar U, Alba M, Meininger G. The efficacy and safety of canagliflozin across racial groups in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(9):1693-1702.

Johnson JF, Parsa R, Bailey RA. Real-world clinical outcomes among patients with type 2 diabetes receiving canagliflozin at a specialty diabetes clinic: Subgroup analysis by baseline HbA1c and age. *Clin Ther.* 2017;39(6):1123-1131.

Jula A, Kantola I, Korhonen P, Lehto S, Mervaala E, Metsärinne K, Strandberg T, Tikkanen I ja Syvämmä M. Kohonnut verenpaine. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Verenpaineyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014 (viitattu 29.08.2019). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Kantola I ja Niiranen T. Hypertension patogeneesi. Kirjassa: Kardiologia. Duodecim 2016. Airaksinen J, Aalto-Setälä K, Hartikainen J, Huikuri H, Laine M, Lommi J, Raatikainen P ja Saraste A (toim.) www.oppiporssi.fi. Luettu 2.9.2019

Komulainen J, Ebeling T, Honkasalo M, Ilanne-Parikka P, Kaaja R, Meinander T, Metsärinne K, Miettinen P, Niskanen L, Rautavirta M, Schwab U, Summanen P, Tirkkonen H ja Tuomi T. Tyypin 2 diabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkärin yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018 (viitattu 4.9.2019). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Kovanen P ja Pentikäinen M. Sepelvaltimotaudin vaaratekijät ja ateroskleroosi. Kirjassa: Kardiologia. Duodecim 2016. Airaksinen J, Aalto-Setälä K, Hartikainen J, Huikuri H, Laine M, Lommi J, Raatikainen P ja Saraste A (toim.) www.oppiportti.fi. Luettu 3.9.2019

Laatikainen T, Vartiainen E, Jula A, Jousilahti P ja Niiranen T. Kohonnut verenpaine ja verenpainetauti. Raportissa: Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa – FinTerveys 2017-tutkimus. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Helsinki, 2018. ISBN 978-952-343-104-1 (painettu), ISBN 978-952-343-105-8 (verkkojulkaisu)

Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(9):853-862.

Lavalle-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, Tong C, Qiu R, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013;56(12):2582–2592.

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.

Lindström J, Jousilahti P, Laatikainen T, Jula A ja Peltonen M. Diabetes. Raportissa: Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa – FinTerveys 2017-tutkimus. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Helsinki, 2018. ISBN 978-952-343-104-1 (painettu), ISBN 978-952-343-105-8 (verkkojulkaisu)

Merker L, Häring H-, Christiansen AV, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in people with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2015;32(12):1555-1567.

Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) – a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166:217-233

Nikkilä M. Kohonneen verenpaineen tutkiminen ja hoidon aloitus. Kirjassa: Lääkärin käsikirja. Duodecim 2018. www.terveysportti.fi. Luettu 2.9.2019

Niskanen L. Tyypin 2 diabetes. Kirjassa: Diabetes. Duodecim 2019. Ilanne-Parikka P, Niskanen L, Rönnemaa T, Saha MT (toim.) www.oppiporrti.fi. Luettu 4.9.2019

Niskanen L ja Ilanne-Parikka P. Mitä diabetes on?. Kirjassa: Diabetes. Duodecim 2019. Ilanne-Parikka P, Niskanen L, Rönnemaa T, Saha MT (toim.). www.oppiporrti.fi. Luettu 4.9.2019

Pfeifer M, Townsend RR, Davies MJ, Vijapurkar U, Ren J. Effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on blood pressure and markers of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: A post hoc analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):29.

Rosenstock J, Davies M, Dumas R, et al. Effects of canagliflozin added on to basal insulinp/_other antihyperglycemic agents in type 2 diabetes [abstract 1084-P]. *Diabetes* 2013;62(Suppl 1):A280

Rosenstock J, Frias J, Páll D, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):520-529.

Rönnemaa T ja Lautamäki R. Diabetesta sairastavan muita suurempi sepelvaltimotautiriski. Kirjassa: Diabetes. Duodecim 2019. Ilanne-Parikka P, Niskanen L, Rönnemaa T, Saha MT (toim.). www.oppiporrti.fi. Luettu 4.9.2019

Rönnemaa T ja Niskanen L. Kohonnut verenpaine ja diabetes. Kirjassa: Diabetes. Duodecim 2019. Ilanne-Parikka P, Niskanen L, Rönnemaa T, Saha MT (toim.). www.oppiporrtti.fi. Luettu 5.9.2019

Savontaus E. Natriumin- ja glukoosin kuljettajaproteiini 2:n estäjät. Kirjassa: Farmakologia ja toksikologia. Duodecim 2018. Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O ja Vähäkangas K (toim.). www.oppiporrtti.fi. Luettu 4.9.2019

Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. Diabetes Obes Metab. 2013;15(4):372–382.

Suomen virallinen tilasto (SVT): Kuolemansyyt [verkkajulkaisu]. ISSN=1799-5051. 2017, 1. Kuolemansyyt 2017. Helsinki: Tilastokeskus [viitattu: 3.9.2019]. Saantitapa: http://www.stat.fi/til/ksyyt/2017/ksyyt_2017_2018-12-17_kat_001_fi.html

The top 10 causes of death. World Health Organisation (WHO) 2018. Luettu 3.9.2019. Luettavissa <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, Woerle HJ. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. Diabetes Care. 2015;38:420–428.

Townsend RR, Machin I, Ren J, Trujillo A, Kawaguchi M, Vijapurkar U, Damaraju CV, Pfeifer M. Reductions in mean 24-hour ambulatory blood pressure after 6-week treatment with canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. J Clin Hypertens. 2016;18(1):43–52.

Usiskin K, Kline I, Fung A, et al. Safety and tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of phase 3 study results. Postgrad Med. 2014;126:16–34.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):1269-1324.

Wilding J, Bailey C, Rigney U, Blak B, Kok M, Emmas C. Dapagliflozin therapy for type 2 diabetes in primary care: Changes in HbA1c, weight and blood pressure over 2 years follow-up. *Prim Care Diabetes*. 2017;11(5):437-444.

Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, González-Gálvez G, Mathieu C, Vercruysse F, Usiskin K, Law G, Black S, Canovatchel W, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomized trial. *Int J Clin Pract*. 2013;67(12):1267–1282.

Weber MA, Mansfield TA, Alessi F, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Effects of dapagliflozin on blood pressure in hypertensive diabetic patients on reninangiotensin system blockade. *Blood Press*. 2016;25:93–103.

Weber MA, Mansfield TA, Cain VA, Iqbal N, Parikh S, Ptaszynska A. Blood pressure and glycaemic effects of dapagliflozin versus placebo in patients with type 2 diabetes on combination antihypertensive therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:211–220.

Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, et al. Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(12):875-882.

Yki-Järvinen H ja Tuomi T. Diabeteksen määritelmä, erotusdiagnoosi ja luokitus. Kirjassa:
Lääkärin käsikirja. Duodecim 2018. www.terveysportti.fi. Luettu 4.9.2019